

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



**PCT**WELTORGANISATION FÜR GE  
Internationales I

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL.

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WO 9605216A1



<b>(51) Internationale Patentklassifikation 6 :</b> C07J 41/00, A61K 31/56, C07J 53/00, 43/00		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05216</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 22. Februar 1996 (22.02.96)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE95/00877 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 3. Juli 1995 (03.07.95)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 44 29 397.6 9. August 1994 (09.08.94) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> JE-NAPHARM GMBH [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).  <b>(71) Anmelder (nur für US):</b> SIEMANN, Christel (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Fritz-Ritter-Strasse 6, D-07747 Jena (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> SIEMANN, Hans-Joachim (verstorben).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Ottogerd-Mühlmann-Strasse 17, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12b, D-14195 Berlin (DE). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE]; Hügelstrasse 25, D-07749 Jena (DE). SCHNEIDER, Birgit [DE/DE]; Damaschkeweg 19, D-07745 Jena (DE).		<b>(74) Anwalt:</b> WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> ESTRA-1,3,5(10)-TRIENE DERIVATIVES, METHODS OF PREPARING SUCH COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM			
<b>(54) Bezeichnung:</b> ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN			
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns novel estra-1,3,5(10)-triene amidosulphamates with an R-SO<sub>2</sub>-O- group in the 3-position, R being an R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-group in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, independently of each other, are a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 5 C-atoms or, together with the N-atom, a polymethyleneimino group with 4 to 6 C-atoms or a morpholino group. The compounds described are suitable for use in hormonal contraception and in climacteric hormone-replacement therapy (HRT), as well as in the treatment of gynaecological and andrological conditions. The compounds described thus only have a low hepatic oestrogenicity. Also described are methods of preparing the compounds described, plus the preparation of pharmaceutical compositions containing them.</p>			
<b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft neue Estra-1,3,5(10)-trien-Amidosulfamate, welche an der 3-Position eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppe tragen, wobei R eine R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-Gruppe ist, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder zusammen mit dem N-Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest bedeuten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie zur Behandlung gynäkologischer und andrologischer Krankheitsbilder geeignet. Daher weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen nur eine geringe hepatische Estrogenität auf. Ferner werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben, sowie zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen.</p>			



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam



**Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende  
pharmazeutische Zusammensetzungen**

5	Beschreibung
---	--------------

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Estradiol-1,3,5(10)-trien-Amidosulfamate.

10 Estrogene spielen in der hormonalen Kontrazeption und in der klimakterischen Hormon-Replacement-Therapie (HRT) sowie bei der Behandlung gynäkologischer (z. B. Mammacarcinom) und andrologischer (z. B. Prostatacarcinom) Krankheitsbilder eine wesentliche Rolle.

15 In der HRT und für die Kontrazeption werden Estrogene  
ganz überwiegend in Kombination mit einem Gestagen einge-  
setzt, z. B. Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Dro-  
spirorenon, Norethisteron, Cyproteronazetat, Chlormadi-  
20 nonazetat, Dienogest.

Im Falle der Kontrazeption werden Estrogene dazu benötigt, um Follikelreifung und Ovulation sicher zu unterdrücken. Andererseits substituieren sie dann die weit-  
25 gehend unterdrückte endogene, ovarielle Sekretion von Estradiol. Diese Substitution ist wesentlich für die Erhaltung eines artifiziellen Menstruationszyklus und anderer Funktionen der Sexualorgane, die mit einem Gestagen allein nicht befriedigend gelingt.

30 Daneben haben endogene Estrogene wichtige zentralnervöse und metabolische Funktionen im weiblichen Organismus.

35 Normale Estrogenspiegel tragen zum Wohlbefinden entschei-  
dend bei (L. Zichella; Clinical Management of the Meno-  
pausal Woman; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38,



Suppl. 1 (1993), 15-22). Ihre Anwesenheit wirkt dem Entstehen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über verschiedene Mechanismen entgegen, nämlich durch Erzeugung von "günstigen" Lipoproteinmustern im Blut (G. Samsioe; Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 23-29), Hemmung der Lipideinlagerung in der Gefäßwand (T. B. Clarkson; Experimental Effects of Progesterone versus Progestins on Arterial Wall; Gynecol. Endocrinol., 6: Suppl. 1 (1992), 15), Senkung des Blutdrucks durch günstige Beeinflussung des Gefäßtonus (R. A. Lobo; Estrogen and Cardiovascular Disease; Ann. New York Acad. Sciences, 592 (1990), 286-294), Reduktion des Perfusionswiderstandes in wichtigen Gefäßgebieten, Dämpfung kontraktile Reize am Gefäßmuskel (C. Jiang et al.; Acute effect of 17 $\beta$ -estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1; Am. J. Physiol., 263 (1992), H271-H275). Unter der Wirkung von Estrogenen setzen die Gefäßinnenwände Faktoren (Prostacyclin) frei, die der Entstehung von Blutgerinnseln entgegen wirken.

Estrogene sind ferner bei der Frau zur Erhaltung der Knochenstruktur unerlässlich. Ihr Verlust kann die Entwicklung eines Knochenabbaus (Osteoporose) bewirken (C. Christiansen; Prevention and Treatment of Osteoporosis with Hormone Replacement Therapy; Int. J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 45-54). Die letztgenannten "zentralnervösen" und "metabolischen" Effekte der Estrogene sind ein wesentlicher Gesichtspunkt der HRT.

Bei allen positiven Aspekten der Estrogentherapie gibt es ungelöste Probleme, welche die therapeutische Anwendung von Estrogenen einschränken oder unerwünschte Wirkungen beinhalten.



Natürliche Estrogene (Estradiol, Estron, Estronsulfat, Ester von Estradiol, Estriol) werden bei oraler Anwendung nur zum geringsten Teil bioverfügbar (K. B. Lokind et al.; Oral bioavailability of 17 $\beta$ -estradiol and various ester prodrugs in the rat; Int. J. Pharmaceutics, 76 (1991), 177-182). Dieser Anteil ist individuell so variabel, daß generelle Dosisempfehlungen nicht möglich sind. Eine Verwendung natürlicher Estrogene (Estradiol) für hormonale Kontrazeption wurde wegen dieser pharmakokinetischen Gegebenheiten negativ beurteilt (W. Kuhn et al.; Pharmacokinetics of Estradiol, Free and Total Estrone, in Young Women Following Single Intravenous and Oral Administration of 17 $\beta$ -Estradiol; Arzneimittel-Forschung/Drug Res., 43(II), 9, (1993), 966-973). Problematisch ist auch die rasche Eliminierung der Substanzen aus dem Blut. Die Estrogensubstitution in der HRT muß sehr oft individuell angepaßt werden. Die Entwicklung von Estradiolprodrugs mit dem Ziel, die orale Bioverfügbarkeit zu verbessern, führte zu negativen Ergebnissen (K. B. Lokind et al.; siehe oben).

Synthetische Estrogene weisen gleichfalls erhebliche Nachteile auf. Das wichtigste synthetisch abgewandelte estrogene Steroid ist das Ethinylestradiol (EE). Dieses Estrogen ist beherrschend in der oralen hormonalen Kontrazeption. Neben EE wird in wenigen Fällen das Mestranol eingesetzt, welches ein "Prodrug" ist und im Organismus zu EE verstoffwechselt wird (J. W. Goldzieher; Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications; Am. J. Obstet. Gynecol., 163 (1990), 318-322). EE ist bei oraler Applikation (Mensch) viel besser bioverfügbar als die o. g. natürlichen Estrogene, allerdings variiert die orale Bioverfügbarkeit individuell außerordentlich stark. Goldzieher betonte unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten die negative Bedeutung der Variation der Fläche unter der



Kurve (AUC, area under the curve), der Halbwertszeit und der Zeit bis zu maximalen Blutspiegeln. Die höchste in dieser Studie gefundene AUC von 0-24 Stunden nach der Applikation war 2121 pg x h/ml. Der niedrigste AUC war  
5 284 pg x h/ml. Eine ähnliche Streubreite der AUC um den Faktor 6 bis 7 ist auch in der Arbeit von Hümpel et al. beschrieben (M. Hümpel et al.; Comparison of Serum Ethinyl Estradiol, Sex-Hormone-Binding Globulin, Corticoid-Binding Globulin and Cortisol Levels in Women  
10 Using Two Low-Dose Combined Oral Contraceptives; Horm. Res., 33 (1990), 35-39).

Bei oraler Anwendung gelangen Wirkstoffe nach Resorption aus dem Darmlumen über die Leber in den Organismus. Für  
15 estrogene Wirkstoffe ist diese Tatsache von besonderer Bedeutung, da die Leber ein Erfolgsorgan für Estrogene ist und deren orale Gabe zu starken Estrogeneffekten in der Leber führt. Zu den Sekretionsaktivitäten, die in der menschlichen Leber durch Estrogene reguliert werden, ge-  
20 hören u. a. die Synthesen der Transportproteine CBG, SHBG, TBG, das Angiotensinogen, verschiedene Faktoren, die in der Physiologie der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen und Lipoproteine.

25 Werden dem weiblichen Organismus natürliche Estrogene unter Umgehung der Leberpassage zugeführt, z. B. durch transdermale Applikation, so bleiben die genannten Leberfunktionen praktisch unverändert (U. Larsson-Cohn et al.; Some biochemical consequences of post-menopausal hormone  
30 replacement treatment; in: The Controversial Climacteric, Ed: P. A. van Keep et al.; MTP Press Ltd. (1982)). Therapeutisch äquivalente Dosen natürlicher Estrogene führen bei oraler Applikation zu deutlichen Reaktionen hepatischer Parameter: Anstieg von SHBG, CBG, Angiotensinogen,  
35 HDL (high density lipoproteins) (J. C. Stevenson et al.; Oral Versus Transdermal Hormone Replacement Therapy; Int.



J. of Fertil. and Menop. Studies, 38, Suppl. 1 (1993), 30-35). Deutlich stärker ausgeprägt als bei natürlichen Estrogenen sind entsprechende hepatische Estrogeneffekte bei equinen Estrogenmischungen (sog. konjugierte Estrogene) (C. A. Mashchak et al.; Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations; Am. J. Obstet. Gynecol., 144 (1982) 511-518). Noch stärkere hepatische Estrogenität besitzen das Ethinyl-Estradiol und das DES. Bezogen auf antigonadotrope Eigenschaften ist das EE in der Leber ca. 8-10 mal stärker estrogen wirksam als oral verabreichte natürliche Estrogene. Es liegt also eine sehr ungünstige Dissoziation von Eigenschaften vor (B. von Schoultz et al.; Estrogen Therapy and Liver Function - Metabolic Effects of Oral and Parenteral Administration; The Prostate, 14 (1989), 389-395).

Folgende Beobachtung zeigt, daß unerwünschte hepatische Estrogeneffekte nicht durch Dosisreduktion von EE in Kontrazeptiva vermeidbar sind. Die Reduktion von 30 µg auf 20 µg EE jeweils in Kombination mit 150 µg des gleichen Gestagens ergab nach 3 Monaten keine Reduktion der erheblich gestiegenen Angiotensinspiegel und allenfalls marginal reduzierte Werte nach 6 Monaten (A. Basdevant et al.; Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel; Contraception, 48 (1993), 193-204).

Im Falle der Estrogentherapie mit hoch dosierten Estrogenen bei Männern, die an Prostatacarcinom erkrankt sind, sind thromboembolische Komplikationen mit tödlichem Ausgang eine bekannte Komplikation (B. von Schoultz et al.; siehe oben).



In abgeschwächter Form bestimmt das Nebenwirkungspotential des EE in der Leber die Strategie der oralen hormonalen Kontrazeption.

- 5 Im Hinblick auf erwünschte kontrazeptive Effekte sowie die Erhaltung des monatlichen Menstruationsgeschehens einerseits und die Beachtung eines erheblichen Potentials von Nebenwirkungen andererseits, ist die schwere Steuerbarkeit der erwünschten Blutspiegel von EE ein großes
- 10 Problem im Sinne einer Gratwanderung. Möglicherweise kann ein erheblicher Prozentsatz von Frauen orale Kontrazeptiva nicht anwenden, weil entweder Blutungsanomalien oder estrogenbedingte Nebenwirkungen die Akzeptanzgrenze überschreiten.
- 15 Unter hormonalen Kontrazeptiva steigt das Risiko, bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden und zu sterben, deutlich an (V. Wynn; Oral contraceptives and coronary disease; J. Reprod. Med., 36, Suppl. 3, (1991),
- 20 219-225). Da entsprechende Risiken altersabhängig sind (J. I. Mann; Oral contraceptives and myocardial infarction in young women; Pharmacol. steroid. Contracept. Drugs, Editors S. Garrattini und H. W. Berendes, Raven Press, New York, (1977), 289-296), haben
- 25 verschiedene Gesundheitsbehörden davor gewarnt, hormonale Kontrazeptiva bei Frauen einzusetzen, die älter sind als 35 Jahre. Eklatante kardiovaskuläre Risiken bestehen bei Raucherinnen oberhalb von 35 Jahren, die hormonale Kontrazeptiva anwenden (F. A. Leidenberger; Klinische
- 30 Endokrinologie für Frauenärzte, 382-383; J. I. Mann, siehe oben). Im Vergleich zu Kontrollpopulationen ist das Risiko tödlicher Kreislauferkrankungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva um den Faktor 5 - 6 erhöht F.A. (Leidenberger, siehe oben). Diese Daten belegen, daß bei
- 35 erheblichen Untergruppen geschlechtsreifer Frauen,



herkömmliche hormonale Kontrazeptiva nicht oder nur mit unvertretbar hohem Risiko angewandt werden können.

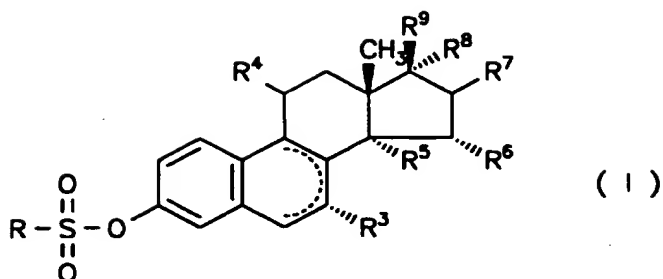
Nach dem Stand der Wissenschaft ist die geschilderte  
5 Problematik dem Estrogenanteil in hormonalen  
Kontrazeptiva, nicht dem Gestagenanteil zuzuordnen  
(Skouby et al.; J. Obstet. Gynkol.; (1990), 1535-1537).  
Ein "Consensus-meeting" kam zu der Feststellung, daß das  
10 Risiko von tödlichen Myokardinfarkten unabhängig von der  
Dauer der Anwendung besteht. Diese Feststellung belegt,  
daß die zum Tode führende Gerinnselbildung nicht etwa  
durch chronische Schädigungen der Arterienwände im Herzen  
erfolgt (Arteriosklerose), sondern durch akute Einflüsse  
15 auf Haemostasefunktionen in der Leber (R. A. Lobo, siehe  
oben). Die Reduktion von Estrogenwirkungen in der Leber  
erscheint daher geeignet, die geschilderten Risiken der  
hormonalen Kontrazeption und die geschilderten  
Anwendungsbeschränkungen zu eliminieren. Für natürliche  
20 Estrogene, d. h. Estrogene mit im Vergleich zu EE  
geringerer hepatischer Estrogenität, werden die für EE  
beschriebenen Risiken ausdrücklich ausgeschlossen (R. A.  
Lobo, siehe oben).

Die HRT mit natürlichen Hormonen erfordert mit der heuti-  
25 gen Technologie durchweg individuelle Dosisanpassungen.  
Entsprechende Behandlungen sind mit großen Unsicherheiten  
behaftet und beinhalten konkret die Gefahr von Über- und  
Unterdosierung.

30 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zu-  
grunde, Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate zu schaffen,  
welche die genannten nachteiligen Effekte und Nebenwir-  
kungen nicht zeigen.

35 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß  
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I





- 5 zur Verfügung gestellt werden,  
 worin  
 R eine  $R^1R^2N$ -Gruppe ist,  
 worin  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ein Wasser-  
 stoffatom, einen  $C_1$ - $C_5$ -Alkylrest oder zusammen mit dem N-  
 10 Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen  
 oder einen Morpholinorest bedeuten,  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-  
 Atomen ist,  
 $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  
 15 veresterte Hydroxygruppe, eine Halogenalkylgruppe mit 1-5  
 C-Atomen oder eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen  
 darstellt,  
 $R^5$  und  $R^6$  jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine  
 Methylengruppe bedeuten,  
 20  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom  
 oder eine Hydroxygruppe darstellen  
 und der Ring B gegebenenfalls eine oder zwei  
 Doppelbindungen enthält  
 oder gegebenenfalls  
 25  $R^8$  ein Alkylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen ist  
 oder  
 $R^8$  und  $R^9$  zusammen ein Sauerstoffatom darstellen oder  
 $R^5$  und  $R^8$  eine Vinyl- oder Ethylengruppe darstellen.



Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können gegebenenfalls weitere Doppelbindungen zwischen den C-  
5 Atomen 6 und 7, 7 und 8, 8 und 9, 9 und 11, 8 und 14, 14 und 15 und/oder 15 und 16 enthalten.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und  
10 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können gegebenenfalls Oxogruppen an den C-Atomen 6, 7, 11, 15, 16 und/oder 17 tragen.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und  
15 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können weitere Hydroxygruppen an den C-Atomen 6, 7, 9, 11, 14, 16 und/oder 17 tragen, wobei diese Hydroxygruppen gegebenenfalls verestert oder verethert sein können.

20 Die Veresterung erfolgt dabei mittels üblicher Derivate physiologisch verträglicher anorganischer und organischer Säuren. Diese sind beispielsweise Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Valeriansäure, Adipinsäure und Benzoessäure.  
25 Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-  
30 5 (1977) beschrieben.

Die Veretherung erfolgt mittels üblicher Derivate aliphatischer Alkohole mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und  
35 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können



gegebenenfalls an den C-Atomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 und/oder 17 durch Alkyl-Reste, Alkyliden-Reste, Alkenyl-Reste und Alkinyll-Reste mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein, wobei diese Reste ihrerseits in  
5 gleicher Weise mit Alkyl-, Alkyliden-, Alkenyl- oder Alkinyll-Resten oder mit Halogen substituiert sein können.

Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und  
10 worin R die oben angegebene Bedeutung hat, können gegebenenfalls durch Alkylen-Reste oder Alkinylen-Reste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder 14 und 17 substituiert sein.

15 Erfindungsgemäße 3-Amidosulfonat-Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, welche am C-Atom 3 eine R-SO<sub>2</sub>-O-Gruppierung tragen und worin R die oben angegebene Bedeutung hat, sind beispielsweise

20 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
25 pyrrolidinosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl morpholinosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-methylamidosulfonat,  
30 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-  
35 pentaen-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-



- 3-yl N,N-dimethylamidossulfonat,  
11 $\beta$ -Chlormethoxy-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
N,N-dimethylamidossulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
5 N,N-diethylamidossulfonat,  
14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
pyrrolidinosulfonat,  
16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -ethylen-estra-1,3,5(10)-trien-  
3-yl N,N-diethylamidossulfonat,  
10 17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 $\beta$ -diyl 3-  
N,N-dimethylamidossulfonat-11-nitrat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -methoxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1,3,5(10)-trien-  
20-in-3-yl N,N-dimethylamidossulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl  
15 amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3-yl  
N-methylamidossulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-  
diethylamidossulfonat,  
20 17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl N,N-  
dimethylamidossulfonat,  
17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-8-tetraen-  
3-yl Amidosulfonat,  
17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidossulfonat,  
25 17-Oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,  
11 $\beta$ -Methoxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
Amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-  
Methylamidossulfonat,  
30 17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl  
Amidosulfonat,  
17 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidosulfonat,  
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diyl 3-Amidosulfonat, 17-  
35 pentanoat,  
Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diyl 3,17-Diamidosulfonat,



- 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Diethylamidossulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidossulfonat,  
5 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Morpholinosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidossulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
10 Amidossulfonat,  
11 $\beta$ -Chlormethoxy-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidossulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl Amidossulfonat,  
15 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidossulfonat,  
14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-Methylamidossulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -ethylen-estra-1,3,5(10)-trien-  
20 3-yl Amidossulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 $\beta$ -diyl 3-Amidossulfonat-11-nitrat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -methoxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1,3,5(10)-trien-  
20-in-3-yl Amidossulfonat,

25

Besonders bevorzugt sind ferner Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> Hydroxygruppen bedeuten.

30

Besonders bevorzugt sind Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen eine Ethylen- oder Methylengruppe darstellen.

- 35 Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Estra-1,3,5(10)-Derivate sind



- 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
N,N-diethylamidossulfonat,  
16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-  
dimethylamidossulfonat,  
5 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
N,N-dimethylamidossulfonat und  
16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-  
diethylamidossulfonat.
- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein  
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Estra-  
1,3,5(10)-trien-Derivate, welches sich dadurch  
auszeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein  
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat mit einem entsprechend  
15 substituierten Amidosulfonylchlorid unter Veresterung der  
3-OH-Gruppe des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem 2-Phasen-  
system in Gegenwart eines quartären Ammoniumsalzes als  
20 Phasen-Transfer-Katalysator. Die Umsetzung erfolgt bei  
Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C. Als  
Lösungsmittel werden übliche 2-Phasen-Systeme, wie  
Chloroform-Wasser, Dichlormethan-Wasser, Toluol-Wasser  
u.a. verwendet.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind  
pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff  
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel I  
enthalten, wobei diese Zusammensetzungen gegebenenfalls  
30 geeignete Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen  
enthalten gegebenenfalls zusätzlich eines oder mehrere  
der bereits erwähnten Gestagene, wie z. B.  
35 Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Drospirorenon,



Norethisteron, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat,  
Dienogest.

5      Ferner können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Mehrstufen- oder Kombinationspräparaten vorliegen.

10      Das Kombinationspräparat zur Kontrazeption besteht beispielsweise aus einer ersten Stufe, die eine Kombination mehrerer Komponenten, nämlich einem biogenen Estrogen, einem synthetischen Estrogen, einem Gestagen und/oder einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat sowie gegebenenfalls einer oder mehreren weiteren Stufen, die aus einem pharmazeutisch unbedenklichen Placebo oder einem biogenen oder synthetischen Gestagen oder  
15      einem biogenen oder synthetischen Estrogen oder einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat oder aus einer Kombination aus mehreren Komponenten, nämlich einem biogenen Estrogen, einem synthetischen Estrogen, einem  
20      Gestagen, einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat oder einer Kombination aus synthetischen Estrogenen oder einem erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat und einem Gestagen bestehen.

25      Das biogene Estrogen weist beispielsweise einen Bestandteil aus der Gruppe Estradiol, Estron, Estran, Estriol und anderen biogenen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, auf.

30      Das synthetische Estrogen weist erfindungsgemäß mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Ethinylestradiol, Mestranol und anderen synthetischen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten  
35      Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, auf.



Das Gestagen weist erfindungsgemäß mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Levonorgestrel, Desogestrel, Progesteron, Norethisteronacetat, Chlormadinonacetat, Gestoden, Cyproteronacetat und anderen natürlichen und/oder synthetischen Gestagenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Gestagenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, auf.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, welche zur hormonalen Kontrazeption, klimakterischen Hormonsubstitutions-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer und andrologischer Krankheitsbilder wie
- 15 Mammacarinomen und Prostatacarcinomen eingesetzt werden können.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Tabletten mit kontrollierter Freisetzung, Dragees, Pillen, Kapseln, Filmtabletten und Filmtabletten mit kontrollierter Freisetzung.
- 20

- Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver oder Depotformen.
- 25
- 30

- 35 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, bei-



spielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder  
5 Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Ti-  
15 tandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

20 Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

25 Wegen der schwerwiegenden Nachteile der herkömmlichen auf medizinischem Gebiet eingesetzten Estrogenderivate besteht jedoch ein dringendes Bedürfnis nach Verbindungen, welche die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

30 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen, welche EE hinsichtlich estrogener Wirksamkeit übertreffen, aber bei maximalen genitalen Estrogeneffekten im Uterus, hepatisch nicht stärker estrogen sind als das natürliche Estrogen Estradiol.

35 Durch diese Konstellation werden mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die therapeutischen



Eigenschaften im Vergleich zu natürlichen und synthetischen Estrogenen entscheidend verbessert.

5 Kontrazeptiva, welche die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate enthalten, sind geeignet, Anwendungsbeschränkungen für hormonale Kontrazeption völlig neu zu definieren, da sie weniger oder keine Wirkung auf das Haemostasesystem haben.

10 Kontrazeptiva, welche die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate enthalten, können wegen dramatisch gesenkter Estrogeneffekte so hoch dosiert werden, daß auch eine bessere Zykluskontrolle als mit herkömmlichen EE-Kontrazeptiva möglich ist.

15 Die Anwendung von EE für die Hormonsubstitutions-Therapie wird wegen der Nebenwirkungsproblematik z. Z. strikt abgelehnt. Mit den erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivaten bestehen die für die nicht natürlichen  
20 (biogenen) Estrogene bestehenden Risiken nicht mehr. Im Vergleich zu den heute in der Hormonsubstitutions-Therapie dominierenden natürlichen Estrogenen besteht der Vorteil einer weit überlegenen Steuerbarkeit, da die orale Bioverfügbarkeit definiert ist und nicht wie bei den  
25 biogenen Estrogenen individuell stark unterschiedlich ist.

Der Nachweis der hepatischen Estrogenität erfolgte an ovariektomierten Ratten. Die Versuchstiere, adulte weibliche Ratten (Züchter: HSD/WIN:WU), werden ovariektomiert  
30 (Tag -14). Zwei Wochen später beginnt die Behandlung durch 1 mal tägliche orale Applikation der jeweiligen Testsubstanzen.

35 Die Zuordnung der einzelnen Tiere zu ihren Gruppen erfolgte durch Randomisierung. Der Versuch wurde als Block-



versuch durchgeführt. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn und bei Versuchsende gewogen.

Behandlungsbeginn ist definiert als Tag 1(=d1), Behandlungsende ist Tag 7 (=d7), am Tag 8 wurden die Tiere getötet, verschiedene Organe (Uteri, Nebennieren, Leber) entnommen, gewogen und für weitere Untersuchungen tiefgekühlt (-196°C) weitergegeben.

- 10 Blut wurde in Ethernarkose vor der Behandlung (d0) bzw. (d4) und (d8) aus dem retrobulbären Plexus entnommen. Im gewonnenen Serum wurden IGF<sub>1</sub>, Angiotensin I, Cholesterin und HDL-Cholesterin bestimmt.
- 15 Bestimmungsmethoden:  
IGF<sub>1</sub> - RIA Firma bioMérieux;  
Angiotensin - Modifizierter RIA für Reninaktivität, Firma Sorin;  
Cholesterin/HDL - enzymatische Tests, photometrische Bestimmung, Reagentien Firma Dr. Bruno Lange GmbH.
- 20

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

- 25 Die erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate entsprechen bei oraler Applikation der uterinen Wirksamkeit von Ethinylestradiol (EE) oder übertreffen dieses in der Wirksamkeit. Gleichzeitig werden die Parameter der hepatischen Estrogenität nicht oder
- 30 signifikant geringer beeinflusst als bei vergleichbaren Dosierungen von Ethinylestradiol (EE). Ferner ist zu beobachten, daß die Blutspiegel der erfindungsgemäßen Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate wesentlich höher sind als die der vergleichbaren Substanzen Estradiol (E2),
- 35 Ethinylestradiol (EE) und Estriol (E3).



Tabelle 1:  
 Orale Estrogeneffekte  
 Beeinflussung der Sexualfunktion und der hepatischen Parameter

Substanz	Dosierung ( $\mu$ g/Tier/Tag) p.o.	Uterusgewicht (mg)	Gesamt- Cholesterin (mg/dl Plasma)	HDL- Cholesterin (mg/dl Plasma)	Angiotensin I (ng/mg Plasma)	Blutspiegel (pg/ml Serum)
Estradiol (E2)	10	182	84,3	54,1	344,6	19,2
Ethinyl- estradiol (EE)	10	353	41,9	24,3	639,6	28,9
Estriol (E3)	10	302	70,9	42,7	495,9	8,815
J 983	10	349	75,5	48,3	413,2	33,2
J 989	10	183	95,8	52,5	412,9	42,875
J 982	10	193	83,3	50,8	421,5	46,4
J 984	10	246	89,6	47,8	405,3	75,8



Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

- 5    Allgemeine Herstellungsvorschrift für N,N-disubstituierte  
3-Amidosulfonate von Estra-1,3,5(10)-trien-Derivaten

Zu einem Gemisch eines geeigneten organischen Lösungsmittels und Wasser gibt man unter heftigem Rühren das zu  
10    veresternde Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat, Alkali- oder  
Erdalkalihydroxid und quartäres Ammoniumsalz als  
Phasentransfer-Katalysator.

Man rührt so lange weiter, bis der analytische Nachweis  
(Dünnschicht-Chromatographie) einen vollständigen Verlauf  
15    der Veresterung anzeigt, wobei gegebenenfalls zwecks Verkürzung der Reaktionszeit bei Temperaturen von 50°C bis 100°C gearbeitet werden kann.

Danach werden die beiden Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird nachextrahiert und die vereinigten organischen  
20    Extrakte wäscht man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird der Extrakt über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.  
25

Beispiel 2 (= J 983):

- Herstellung von 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-  
30    1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Diethylamidosulfonat

2 g 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden mit 30 ml Toluol, 4 ml Wasser, 0,32 g Benzyltriethylammoniumchlorid, 2,94 ml N,N-Diethylamidosulfonylchlorid und 2,1 ml 40%iger Natronlauge suspendiert  
35



und unter Rühren zwei Stunden lang auf eine Innentemperatur von 80°C erwärmt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird wie in Beispiel 1 angegeben aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Korngröße 0,063 bis 0,2 mm) chromatographiert. Nach Elution mit Chloroform/Ethylacetat 9:1 und Umkristallisation aus Methanol erhält man die Titelverbindung.

Fp.: 68-73 °C; <sup>1</sup>H-NMR: 0,26 (m, CH<sub>2</sub>), 0,99 (s, 18-H), 3,38 (q, 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,55 (dd, Σ16 Hz), 7,31 (d, 8,8 Hz, 1-H) ppm (CDCl<sub>3</sub>).

Beispiel 3 (= J 989)

Herstellung von 16α,17β-Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidossulfonat

Zu einer Lösung von 2 g Estriol in 800 ml Toluol bei einer Temperatur von 80°C gibt man unter Rühren 120 ml Wasser, 1,58 g Benzyltriethylammoniumchlorid, 7,44 ml N,N-Dimethylamidossulfonylchlorid und 4 ml 40%ige Natronlauge. Man erwärmt weiter auf 80°C. Während dieser Zeit wird der pH-Wert 10 der Reaktionslösung durch Zugabe von 40%iger Natronlauge aufrechterhalten. Nach vollständiger Umsetzung der Ausgangsverbindungen kühlt man auf Raumtemperatur ab und arbeitet wie in Beispiel 1 angegeben auf. Der erhaltene Rückstand wird aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung.

Fp.: 180-181 °C; <sup>1</sup>H-NMR: 0,67 (s, 18-H), 2,89 (s, CH<sub>3</sub>-N), 3,32 (m, 17-H), 3,84 (m, 16-H), 4,64, 4,71 (jeweils d, jeweils 4,9 Hz, OH), 7,34 (d, 8,8 Hz, 1-H) ppm (D<sub>6</sub>-DMSO).

Beispiel 4 (= J 982):

Herstellung von 17β-Hydroxy-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-Dimethylamidossulfonat



1 g 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien,  
2,4 g Natriumhydroxid, 0,24 g Triethylbenzylammonium-  
chlorid und 3,6 ml N,N-Dimethylamidofonylchlorid  
werden wie in Beispiel 1 beschrieben in einem Gemisch aus  
5 30 ml Dichlormethan und 6,6 ml Wasser zur Reaktion  
gebracht. Nach Aufarbeitung, chromatographischer  
Reinigung und Umkristallisation des Reaktionsproduktes  
aus Aceton erhält man die Titelverbindung.  
Fp.: 193-196 °C; <sup>1</sup>H-NMR: 0,255 (m, CH<sub>2</sub>), 0,99 (s, 18-H),  
10 2,98 (s, CH<sub>3</sub>-N), 3,55 (dd,  $\Sigma$ 16 Hz, 17-H), 7,32 (d, 8,6 Hz, 1-  
H) ppm (CDCl<sub>3</sub>)

Beispiel 5 (= J 984):

Herstellung von 16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-  
15 3-yl N,N-Diethylamidofonylat

2 g Estriol, 5,2 g Natriumhydroxid, 1,72 g  
Triethylbenzylammoniumchlorid und 9,75 ml N,N-  
Diethylamidofonylchlorid werden wie in Beispiel 1  
20 beschrieben in einem Gemisch aus 800 ml Toluol und 128 ml  
Wasser zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung,  
chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus  
Aceton erhält man die Titelverbindung.  
Fp.: 121-124 °C; <sup>1</sup>H-NMR: 0,67 (s, 18-H), 1,11 (t, 7,1 Hz,  
25 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,33 (q, 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,83 (m, 16-H),  
4,65, 4,72 (jeweils d, 4 Hz, 3,5 Hz, 16-OH, 17-OH), 7,33  
(d, 8,4 Hz, 1-H) ppm (D<sub>6</sub>-DMSO).

Beispiel 6:

30 Allgemeine Herstellungsvorschrift für N-monosubstituierte  
und N-unsubstituierte 3-Amidofonylate von Estra-1,3,5-  
(10)-trien-Derivaten.

Zu einer Lösung des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats in  
einem geeigneten Lösungsmittel (Dichlormethan, Pyridin  
35 oder Dimethylformamid) gibt man unter Rühren nacheinander



eine Base (Triethylamin oder 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin) und das N-mono-oder N-unsubstituierte Amidosulfonylchlorid. Hierbei soll die Reaktions-  
temperatur + 20°C nicht überschreiten. Nach 1 - 3 Stunden  
5 ist dünn-schichtchromatographisch vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials festzustellen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit verdünnter wäßriger Chlorwasserstoffsäure, mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit wasserfreiem  
10 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuumrotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel und/oder Umkristallisation gereinigt.

15

Beispiel 7 (= J 1044)

Herstellung von 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylenestradiol 3-(N-Methyl)amidosulfonat

Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -  
20 Methylenestron (1,17 g) in einer Lösung aus Pyridin (12,7 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (5,1 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid (1 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und aus Aceton/n-  
25 Hexan umkristallisiert, wobei 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylenestron-(N-Methyl)amidosulfonat anfällt.

Unter Argonschutz, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren wird eine Boranlösung (25 ml), die aus Natriumborhydrid (1 g) und Bortrifluorid - Diethylether - Komplex (3,5 ml) in  
30 Tetrahydrofuran (44 ml) hergestellt wurde, bei 0°C bis +5°C portionsweise zu einer Lösung des 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylenestron - (N-Methyl)amidosulfonats (809,5 mg) in Tetrahydrofuran (15 ml) gegeben. Nach 20-stündigem Stehen bei 0°C bis +5°C tropft man die Reaktionslösung in Eis-  
35 wasser ein. Nach Aufarbeitung, Säulenchromatographie



(Chloroform/Ethylacetat 9/1) und Umkristallisation aus Aceton erhält man die Titelverbindung.

Fp. 192-193,5°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,20(m, CH<sub>2</sub>), 0,2555(m, CH<sub>2</sub>), 0,89(s, H-18), 2,71(d, 3,8 Hz, CH<sub>3</sub>-NH), 3,43(m, H-17),  
5 4,43(d, 5,3 Hz, OH), 7,39(d, 8,5 Hz, H-1), 8,12 (m, NH) ppm(D6-DMSO).

Beispiel 8 (= J 1011):

Herstellung von Estron - (N-Methyl)amidosulfonat

- 10 Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estron (3 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (1200 ml) und Triethyamin (28,2 ml) mit N-Methylamidosulfonylchlorid (3 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.
- 15 Fp. 192,5-196,5°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,91 (s, H-18), 2,95 (d, 5,1 Hz, CH<sub>3</sub>-NH), 4,58 (m, NH), 7,30 (d, 8,2 Hz, H-1) ppm (CDCl<sub>3</sub>).

Beispiel 9 (= J 1012):

- 20 Herstellung von Estradiol - (N-Methyl)amidosulfonat  
Estron - (N-Methyl)amidosulfonat (1 g) wird in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (20 ml) und Methanol (20 ml) mit Natriumborhydrid (624,2 mg) reduziert. Nach Aufarbeitung kristallisiert man das Rohprodukt aus
- 25 Aceton/n-Hexan um, wobei die Titelverbindung erhalten wird.
- Fp. 194 - 198,5°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,78 (s, H-18), 2,94 (d, 5,2 Hz, CH<sub>3</sub>-NH), 4,53 (m, NH), 3,73 (dd,  $\Sigma$ 16,9 Hz, H-17), 7,30 (d, 8,4 Hz, H-1) ppm (CDCl<sub>3</sub>).

30

Beispiel 10 (= J 1036)

Herstellung von 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol-3-(N-Methyl)-amidosulfonat

- 35 Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol-17-trimethylsilylether (1 g) in einer Lösung aus



- Dichlormethan (25 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (3,3 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid (0,72 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung (die Reaktionslösung wird 5 Stunden mit wäßriger 1:1 verdünnter Chlorwasserstoffsäure gerührt, bis der Silylether vollständig gespalten ist) wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Chloroform/Methanol 80/15/5) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.
- 10 Fp. 156 - 162,5°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,88 (s, H-18), 2,61 (s, ≡CH), 2,94 (d, 5,2 Hz, CH<sub>3</sub>-NH), 4,53 (m, NH), 7,31 (d, 8,8 Hz, H-1) ppm (CDCl<sub>3</sub>).
- 15 Beispiel 11 (= J 994):  
Herstellung von Estron-Amidosulfonat  
Estron (1 g) wird in Dimethylformamid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man Amidosulfonylchlorid (2,14 g). Nach 6-stündigem Rühren wird mit Wasser gefällt und das
- 20 Produkt aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält.  
Fp. 199 - 202°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,83 (s, H-18), 7,35 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,9 (s, NH<sub>2</sub>) ppm (D6-DMSO).
- 25 Beispiel 12 (= J 995):  
Herstellung von Estradiol-3-Amidosulfonat  
Estron-Amidosulfonat (1,4 g) wird in einer Lösung aus Tetrahydrofuran (28 ml) und Methanol (28 ml) mit
- 30 Natriumborhydrid (960 mg) reduziert. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.  
Fp. 211 - 213°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,67 (s, H-18), 3,53 (t, d 7,9 Hz, 4,7 Hz, H-17), 4,55 (d, 4,8 Hz, OH), 7,34 (d, 8,6 Hz, H-
- 35 1), 7,90 (s, NH<sub>2</sub>) ppm (D6-DMSO).



Beispiel 13 (= J 1018):

Herstellung von 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylenestradiol-3-Amidosulfonat

- 5 Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -Methylenestradiol-17-tert. Butyldimethylsilylether (100 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (3 ml) und 2,6-Di-tert. butyl-4-methylpyridin (180 mg) mit Amidosulfonylchlorid (145 mg) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das
- 10 Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Aceton 4/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei man 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylen-17 $\beta$ -tert. butyldimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat erhält.
- 15 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -Methylen-17 $\beta$ -tert. butyldimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat (2,2 g) wird in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man ein Gemisch aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran 3/1/1 (220 ml). Die Reaktionslösung läßt man 7 Tage bei
- 20 Raumtemperatur stehen, dann wird aufgearbeitet, das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3/2) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert.
- Fp. 210 - 214°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,20 (m, CH<sub>2</sub>), 0,26 (m, CH<sub>2</sub>), 0,89 (s, H-18), 3,4 (m, H-17), 4,41 (d, 5,2 Hz, OH) 7,39 (d, 8,8 Hz, H-1), 7,90 (s, NH<sub>2</sub>) ppm (D<sub>6</sub>-DMSO).
- 25

Beispiel 14 (= J 1028):

- 30 Herstellung von 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol-3-Amidosulfonat
- Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol-17-Trimethylsilylether (1,5 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (40 ml) und Triethylamin (16 ml) mit Amidosulfonylchlorid (8 g) zur Reaktion. Nach Spaltung
- 35 der Silylethergruppe und Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat



7/3) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.

Fp. 209 - 211°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,76 (s, H-18), 3,35 (s, ≡CH), 5,35 (s, OH), 7,35 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,89 (s, NH<sub>2</sub>) ppm (D6-DMSO).

Beispiel 15 (= J 1034):

Herstellung von Estriol-3-Amidosulfonat

- 10 Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estriol-16,17-Bis-tert.butyl-dimethylsilylether (2 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (13 ml) und Triethylamin (15,5 ml) mit Amidosulfonylchlorid (7,9 g) zur Reaktion. Nach
- 15 Aufarbeitung wird das Rohprodukt analog Beispiel 13 einer Silyletherspaltung unterworfen, die isolierte Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Methanol/Essigsäure 90/13/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei die Titelverbindung anfällt.
- 20 Fp. 208 - 213°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,67 (s, H-18), 3,30 (m, H-17), 3,84 (m, H-16), 4,7 (m, OH), 7,32 (d, 8,4 Hz, H-1) ppm (D6-DMSO).

Beispiel 16 (= J 1040):

- 25 Herstellung von Estriol-3-(N-Methyl)amidosulfonat
- Entsprechend Beispiel 6 bringt man Estriol-16,17-Bis-tert.butyl-dimethylsilylether (1,7 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (51 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (4,05 g) mit (N-Methyl)amidosulfonylchlorid
- 30 (0,87 ml) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Chloroform/Methanol 80/15/5) und danach analog Beispiel 13 einer Silyletherspaltung unterworfen. Säulenchromatographie der isolierten Substanz (Chloroform/Methanol/Essigsäure 90/13/1) und Umkristallisation aus Aceton/n-
- 35 Hexan ergab die Titelverbindung.



Fp. 199 - 202°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,67 (s, H-18), 2,70 (s, NH-CH<sub>3</sub>), 3,30 (m, H-17), 3,84 (m, H-16), 4,7 (m, OH), 7,33 (d, 8,7 Hz, H-1) ppm (D6-DMSO).

5

Beispiel 17 (= J 1050)

Herstellung von 17  $\alpha$ -Estradiol-3-Amidosulfonat

Entsprechend Beispiel 6 bringt man 17  $\alpha$ -Estradiol-tert.butyl-dimethylsilylether (1,94 g) in einer Lösung aus Dichlormethan (70 ml) und 2,6-Di-tertbutyl-4-methylpyridin (3,6 g) mit Amidosulfonylchlorid (2,75 g) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen/Aceton 4/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert. Das auf diese Weise erhaltene 17  $\alpha$ -tert.Butyl-dimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-Amidosulfonat wird danach analog Beispiel 13 einer Silyletherspaltung unterworfen. Säulenchromatographie der isolierten Substanz (Toluen/Ethylacetat/Chloroform 6/3/1) und Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergab die Titelverbindung.

Fp. 192 - 196°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,62 (s, H-18), 3,59 (d, 5,5 Hz, H-17), 7,36 (d, 8,8 Hz, H-1), 7,88 (s, NH<sub>2</sub>) ppm (D6-DMSO).

25

Beispiel 18 (= J 1010):

Herstellung von 14  $\alpha$ , 15  $\alpha$ -Methylenestron-Amidosulfonat

Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14  $\alpha$ , 15  $\alpha$ -Methylenestron (765 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (50 ml) und Triethylamin (7,7 ml) mit Amidosulfonylchlorid (11,7 g) zur Reaktion. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält.



Fp. 191 - 195°C,  $^1\text{H-NMR}$ : -0,40 (m,  $\text{CH}_2$ ), 0,80 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1,12 (s, H-18), 7,40 (d, 8 Hz, H-1), 7,93 (s,  $\text{NH}_2$ ) ppm (D6-DMSO).

5

Beispiel 19 (= J 1021)

Herstellung von 11  $\beta$ -Methoxyestron-Amidosulfonat

10 Zu einer Lösung von 11  $\beta$ -Methoxyestron (2 g) in Dimethylformamid (37 ml) gibt man portionsweise Natriumhydrid (0,4 g, 80 %). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung fügt man Amidosulfonylchlorid (6,2 g) zu und rührt das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht. Dann wird mit Wasser gefällt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform/Aceton 7/3).

15 Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan ergibt die Titelverbindung.

Fp. 191 - 195°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,99 (s, H-18), 3,20 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,24 (m, H11), 7,26 (d, 8,7 Hz, H-1), 7,93 (s,  $\text{NH}_2$ ) ppm (D6-DMSO).

20

Beispiel 20 (= J 1038)

Herstellung von Estra-1,3,5(10)-trien-3, 17  $\beta$ -diyl-3-amidosulfonat, 17-pentanoat

25 Estradiol-17-Pentanoat (2 g), gelöst in Dimethylformamid (37 ml), wird, wie in Beispiel 20 angegeben, mit Natriumhydrid (336 mg, 80 %) und Amidosulfonylchlorid (6,47 g) zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung, Säulenchromatographie (Chloroform/Ethylacetat 9/1) und  
30 Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan führen zur Titelverbindung.

Fp. 107 - 108°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,78 (s, H-18), 0,87 (t, 7,3 Hz,  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}$ ), 2,29 (t, 7,2 Hz,  $\text{C}_3\text{H}_7-\text{CH}_2-\text{CO}$ ), 4,63 (dd,  $\Sigma$  15,5 Hz, H-17), 7,34 (d, 8,4 Hz, H-1), 7,89 (s,  $\text{NH}_2$ ) ppm  
35 (D6-DMSO).



Beispiel 21 (= J 1051):

Herstellung von 17  $\alpha$ -Hydroxy-14  $\alpha$ , 15  $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10, 8-tetraen-3-yl-amidosulfonat

- 5 Entsprechend Beispiel 6 bringt man 14  $\alpha$ , 15  $\alpha$ -Methylen-17  $\alpha$ -trimethylsilyloxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (100 mg) in einer Lösung aus Dichlormethan (3 ml) und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylpyridin (180 mg) mit Amidosulfonylchlorid (145 mg) zur Reaktion. Nach Spaltung der
- 10 Silylethergruppe und Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3/2) und aus Aceton/n-Hexan umkristallisiert.
- Weißer Schaum,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,46 (m,  $\text{CH}_2$ ), 0,92 (s, H-18), 1,28 (m,  $\text{CH}_2$ ), 3,90 (d,  $\Sigma$  6,0 Hz, H-17) ppm ( $\text{CDCl}_3$ ), 7,35 (d,
- 15 8,8 Hz, H-1), 7,88 (s, NH) ppm ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).

Beispiel 22 (= J 992)

- 20 Herstellung von Estron - (N,N-Dimethyl)amidosulfonat
- Estron (1 g) wird mit Dichlormethan (30 ml), Wasser (3 ml), Benzyl-triethylammoniumchlorid (0,24 g), N,N-Dimethylamidosulfonylchlorid (3,6 ml) und Natronlauge (40 %, 6 ml) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach
- 25 wird entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet und das Produkt aus Ethylacetat umkristallisiert.

Fp. 192- 194°C,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,91 (s, H-18), 2,98 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 7,28 (d, 9,9 Hz, H-1) ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

- 30 Beispiel 23 (= J 991)

Herstellung von Estradiol-3-(N,N-Dimethyl)amidosulfonat



Estradiol (1 g) wird analog Beispiel 22 zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wird das Produkt aus Chloroform/Methanol umkristallisiert.

Fp. 204 - 208°C, <sup>1</sup>H-NMR: 0,78 (s, H-18), 2,98 (s, N-CH<sub>3</sub>),  
5 3,72 (dd, Σ16 Hz), 7,28 (d, 9,9 Hz, H-1) ppm (CDCl<sub>3</sub>).

Beispiel 24 (= J 1052)

Herstellung von 14α, 15α-Methylenestradiol-3-pyrrolidinosulfonat

10 14α, 15α-Methylenestradiol (1,05 g) wird mit Dichlormethan (30 ml), Wasser (3 ml), Benzyltriethylammoniumchlorid (0,24 g), Pyrrolidinosulfonylchlorid (4,5 ml) und Natronlauge  
15 (40 %, 8 ml) analog Beispiel 22 zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung entsprechend Beispiel 1 ergibt die Titelverbindung.

Amorphe Festsubstanz, <sup>1</sup>H-NMR: 0,20 (m, CH<sub>2</sub>), 0,26 (m, CH<sub>2</sub>),  
0,89 (s, H-18), 3,33 (m, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3,4 (m, H-17), 4,41 (d,  
20 5,2 Hz, OH), 7,36 (d, 8,7 Hz, H-1) ppm (D6-DMSO).

Beispiel 25 (= J 1053)

Herstellung von Estriol-3-morpholinosulfonat

25 Estriol (2 g) wird entsprechend Beispiel 3 in einem Gemisch aus Toluol (800 ml) und Wasser (120 ml) mit Morpholinosulfonylchlorid (9,2 ml), Benzyltriethylammoniumchlorid (1,58 g) und Natronlauge (40 %, 6,5 ml) zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung gemäß  
30 Beispiel 1 ergibt die Titelverbindung.

Fp. 188 - 192°C, <sup>1</sup>H-NMR, 0,67 (s, H-18), 3,28 - 3,36 (m, H-17, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3,65 - 3,68 (m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 4,7 (m,  
35 OH), 7,37 (d, 8,8 Hz, H-1) ppm (D6-DMSO).



**Beispiel 26 (= J 1054)****Herstellung von Equilenin-Sulfamat**

- Equilenin (1 g) wird wie in Beispiel 11 beschrieben, mit  
5 Amidosulfonylchlorid in Dimethylformamid-Lösung verestert  
und aufgearbeitet.

Leicht gelbliches Harz,  $^1\text{H-NMR}$ : 0,69(s, H-18), 7,23,  
7,56(d, 8,4Hz, d, 8,5 Hz, H-6 und H-7), 7,82(d, 9,8Hz, H-  
1), 7,9(s,  $\text{NH}_2$ ) ppm ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ).

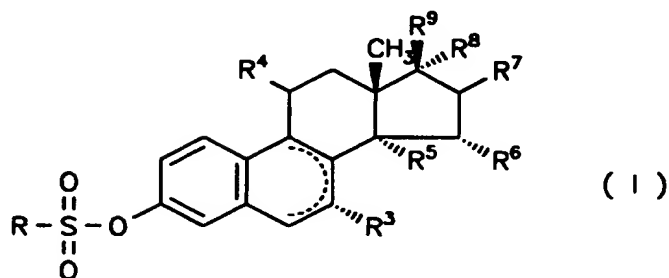


## Patentansprüche

## 1. Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate der allgemeinen Formel

I

5



worin

R eine  $R^1R^2N$ -Gruppe ist,

10

worin  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_5$ -Alkylrest oder zusammen mit dem N-Atom einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest bedeuten,

15

$R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen ist,

20

$R^4$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine veresterte Hydroxygruppe, eine Halogenalkylgruppe mit 1-5 C-Atomen oder eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen darstellt,

25

$R^5$  und  $R^6$  jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten,

$R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellen

30

und der Ring B gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen enthält  
oder gegebenenfalls



R<sup>8</sup> ein Alkinylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen ist oder

5 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> zusammen ein Sauerstoffatom darstellen oder

R<sup>5</sup> und R<sup>8</sup> eine Vinyl- oder Ethylengruppe darstellen.

10 2. Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate gemäß Anspruch 1, nämlich

- 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
15 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl pyrrolidinosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl morpholinosulfonat,  
20 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N-methylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl amidosulfonat,  
25 17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),7-tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
30 11 $\beta$ -Chlormethoxy-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-dimethylamidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl N,N-diethylamidosulfonat,  
35 14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl pyrrolidinosulfonat,



- 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -ethylen-estra-1, 3, 5(10) -  
trien-3-yl N,N-diethylamidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estra-1, 3, 5(10) -trien-3, 11 $\beta$ -diyl  
3-N,N-dimethylamidofosulfonat-11-nitrat,  
5 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -methoxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1, 3, 5(10) -  
trien-20-in-3-yl N,N-dimethylamidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1, 3, 5(10) -trien-20-in-3-  
yl amidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1, 3, 5(10) -trien-20-in-3-  
10 yl N-methylamidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10), 7-tetraen-3-yl N,N-  
diethylamidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10), 6, 8-pentaen-3-yl N,N-  
dimethylamidofosulfonat,  
15 17 $\alpha$ -Hydroxy-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -methylen-estra-1, 3, 5(10) -8-  
tetraen-3-yl Amidofosulfonat,  
17-Oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-3-yl N-Methylamidofosulfonat,  
17-Oxo-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl Amidofosulfonat,  
11 $\beta$ -Methoxy-17-oxo-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl  
20 Amidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl N-  
Methylamidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl Amidofosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10), 6, 8-pentaen-3-yl  
25 Amidofosulfonat,  
17 $\alpha$ -Hydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl Amidofosulfonat,  
Estra-1, 3, 5(10) -trien-3, 17 $\beta$ -diyl 3-Amidofosulfonat, 17-  
pentanoat,  
Estra-1, 3, 5(10) -trien-3, 17 $\beta$ -diyl 3, 17-Diamidofosulfonat,  
30 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl N,N-  
Diethylamidofosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl N,N-  
Dimethylamidofosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl  
35 Morpholinosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1, 3, 5(10) -trien-3-yl N-



- Methylamidosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl  
Amidosulfonat,  
11 $\beta$ -Chlormethoxy-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-  
5 yl Amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -vinylen-estra-1,3,5(10)-trien-3-  
yl Amidosulfonat,  
14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-  
yl N-Methylamidosulfonat,  
10 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethylen-17 $\beta$ -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-  
yl N-Methylamidosulfonat,  
16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -ethylen-estra-1,3,5(10)-  
trien-3-yl Amidosulfonat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,11 $\beta$ -diyl  
15 3-Amidosulfonat-11-nitrat,  
17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -methoxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-1,3,5(10)-  
trien-20-in-3-yl Amidosulfonat.

20

3. Verfahren zur Herstellung der Estra-1,3,5(10)-trien-  
Derivate nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein  
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat mit einem entsprechend  
25 substituierten Amidosulfonylchlorid unter Veresterung  
der 3-OH-Gruppe des Estra-1,3,5(10)-trien-Derivats  
umsetzt.

30

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein  
Estra-1,3,5(10)-trien-Derivat nach Anspruch 1 oder 2  
gegebenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen  
Hilfs- und Trägerstoffen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/DE 95/00877

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/56 C07J53/00 C07J43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 133 484 (VEB JENAPHARM) 1 December 1972	1,3,4
Y	see page 2, line 14 - line 18; examples 21-23,25,27	1-4
X	Z. CHEM. , vol. 10, no. 8, 1970 pages 299-300, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. XI. 17.alpha.-Ethinylestradiol sulfamates'	1,3,4
Y	see the whole document	1-4
X	GB,A,1 317 373 (VEB JENAPHARM) 16 May 1973 see examples 11-14,16	1,3,4
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 1995

Date of mailing of the international search report

26.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/DE 95/00877

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHARMAZIE, vol. 30, no. 1, 1975 BERLIN DE, pages 17-21, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. 15. Sulfonyloxy derivatives of estrogens'	1,3,4
Y	see compounds 18-25, 28-32, 59-62, 80, 81 and 110-113	1-4
X	PHARMAZIE, vol. 30, no. 1, 1975 BERLIN DE, pages 52-53, STOELZNER W ET AL 'Dissociation of the antigonadotrophic and the contraceptive activities of certain estratriene derivatives'	1,3,4
Y	see the whole document	1-4
X	DD,A,114 806 (S. SCHWARTZ) 20 August 1975	1,3,4
Y	see page 2, column 1, line 52 - line 59; examples 2-4,6,9,10	1-4
X	DE,A,19 49 095 (VEB JENAPHARM) 24 September 1970	1,3,4
Y	see page 3, line 9 - line 18; examples 27-29	1-4
X	DD,Z,201 143 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 6 July 1983	1,3,4
Y	see page 1, line 6-8; examples 3-5	1-4
X	DD,A,207 447 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 29 February 1984	1,3,4
Y	see examples 1-5	1-4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 091, no. 25, 17 December 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 204845, SHU H D ET AL 'Structure-activity relationships of estradiol derivatives' page 97; column 2;	1,3,4
Y	see abstract & YAO HSUEH HSUEH PAO , vol. 14, no. 6, 1979 1ST MED. COLL. SHANGHAI;DEP. PHARMACOL.; SHANGHAI; PEOP. R. CHINA, pages 343-348,	1-4

-/--



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/DE 95/00877

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 2, 21 January 1994 WASHINGTON US, pages 219-221, HOWARTH N M ET AL 'Estrone sulfamates: potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential' see page 219; examples 4-6 ---	1,3,4
X	GB,A,1 398 026 (VEB JENAPHARM;E. GER.) 18 June 1975 see claim 31; examples 2,4-6,18 ---	1,3,4
Y	FR,A,2 429 797 (JENAPHARM VEB) 25 January 1980 see page 1, line 21 - line 33; examples 2,4,7 ---	1-4
Y	EP,A,0 430 386 (SCHERING AG) 5 June 1991 see the whole document ---	1-4
Y	WO,A,94 01450 (SCHERING AG ) 20 January 1994 see the whole document ---	1-4
Y	HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 50, no. 1, 1967 BASEL CH, pages 281-288, J. KALVODA ET AL '7-alpha-Methylöstrogene' see page 282 - page 283; examples V,IX,XI,XV ---	1-4
Y	STERIODS, vol. 45, no. 3-4, 1985 SAN FRANCISCO US, pages 325-340, N. UBEROI ET AL 'Structure Activity Relationships of some Unique Estrogens Related to Estradiol Are Predicted by Fit into DNA' see page 325 - page 334 ---	1-4
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 7, 1989 WASHINGTON US, pages 1642-1652, R. PETERS ET AL '17-Desoxy Estrogen Analogues' see page 1646; table II ---	1-4

-/--



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 95/00877

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, vol. 56, no. 4, 1991 MA US, pages 201-210, B. BHAVNANI ET AL 'Interaction of Ring-B Unsaturated Estrogens with Estrogen Receptors of Human Endometrium and Rat Uterus' see the whole document -----</p>	1-4



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/00877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2133484	01-12-72	FR-A- 2036997 BE-A- 756922	31-12-70 16-03-71
GB-A-1317373	16-05-73	NONE	
DD-A-114806		NONE	
DE-A-1949095	24-09-70	AT-A,B 314743 CH-A- 539028 SE-B- 368569	15-03-74 31-08-73 08-07-74
DD-Z-201143		NONE	
DD-A-207447		NONE	
GB-A-1398026	18-06-75	NONE	
FR-A-2429797	25-01-80	BE-A- 877197 DE-A- 2911612 GB-A,B 2027030 JP-A- 55009071 NL-A- 7905020 SE-A- 7905658 SU-A- 1087525 US-A- 4231946	15-10-79 10-01-80 13-02-80 22-01-80 03-01-80 29-12-79 23-04-84 04-11-80
EP-A-0430386	05-06-91	DE-A- 3939893 DE-A- 3939894 DE-A- 4033871 AT-T- 122053 AU-B- 649239 AU-A- 6884191 CA-A- 2069880 WO-A- 9108219 DE-D- 59009011 HU-A- 67420 JP-T- 5503080 CN-A- 1052677	06-06-91 06-06-91 23-04-92 15-05-95 19-05-94 26-06-91 30-05-91 13-06-91 08-06-95 28-04-95 27-05-93 03-07-91
WO-A-9401450	20-01-94	DE-A- 4222316	05-01-94



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07J41/00 A61K31/56 C07J53/00 C07J43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR,A,2 133 484 (VEB JENAPHARM) 1.Dezember 1972	1,3,4
Y	siehe Seite 2, Zeile 14 - Zeile 18; Beispiele 21-23,25,27	1-4
X	Z. CHEM., Bd. 10, Nr. 8, 1970 Seiten 299-300, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. XI. 17.alpha.-Ethinylestradiol sulfamates'	1,3,4
Y	siehe das ganze Dokument	1-4
X	GB,A,1 317 373 (VEB JENAPHARM) 16.Mai 1973 siehe Beispiele 11-14,16	1,3,4
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*a\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. September 1995

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

26.10.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Watchorn, P



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen  
PCT/DE 95/00877

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PHARMAZIE, Bd. 30, Nr. 1, 1975 BERLIN DE, Seiten 17-21, SCHWARZ S ET AL 'Steroids. 15. Sulfonyloxy derivatives of estrogens'	1,3,4
Y	siehe verbindungen 18-25, 28-32, 59-62, 80, 81 und 110-113	1-4
---		
X	PHARMAZIE, Bd. 30, Nr. 1, 1975 BERLIN DE, Seiten 52-53, STOELZNER W ET AL 'Dissociation of the antigonadotrophic and the contraceptive activities of certain estratriene derivatives'	1,3,4
Y	siehe das ganze Dokument	1-4
---		
X	DD,A,114 806 (S. SCHWARTZ) 20.August 1975	1,3,4
Y	siehe Seite 2, Spalte 1, Zeile 52 - Zeile 59; Beispiele 2-4,6,9,10	1-4
---		
X	DE,A,19 49 095 (VEB JENAPHARM) 24.September 1970	1,3,4
Y	siehe Seite 3, Zeile 9 - Zeile 18; Beispiele 27-29	1-4
---		
X	DD,Z,201 143 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 6.Juli 1983	1,3,4
Y	siehe Seite 1, Zeile 6-8; Beispiele 3-5	1-4
---		
X	DD,A,207 447 (VEB JENAPHARM;GER. DEM. REP.) 29.Februar 1984	1,3,4
Y	siehe Beispiele 1-5	1-4
---		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 091, no. 25, 17.Dezember 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 204845, SHU H D ET AL 'Structure-activity relationships of estradiol derivatives'	1,3,4
Y	Seite 97; Spalte 2; siehe Zusammenfassung & YAO HSUEH HSUEH PAO , Bd. 14, Nr. 6, 1979 1ST MED. COLL. SHANGHAI;DEP. PHARMACOL.; SHANGHAI; PEOP. R. CHINA, Seiten 343-348,	1-4
---		
-/--		



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ionaler Aktenzeichen  
PCT/DE 95/00877

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 2, 21.Januar 1994 WASHINGTON US, Seiten 219-221, HOWARTH N M ET AL 'Estrone sulfamates: potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential' siehe Seite 219; Beispiele 4-6 ---	1,3,4
X	GB,A,1 398 026 (VEB JENAPHARM;E. GER.) 18.Juni 1975 siehe Anspruch 31; Beispiele 2,4-6,18 ---	1,3,4
Y	FR,A,2 429 797 (JENAPHARM VEB) 25.Januar 1980 siehe Seite 1, Zeile 21 - Zeile 33; Beispiele 2,4,7 ---	1-4
Y	EP,A,0 430 386 (SCHERING AG) 5.Juni 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	WO,A,94 01450 (SCHERING AG ) 20.Januar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 50, Nr. 1, 1967 BASEL CH, Seiten 281-288, J. KALVODA ET AL '7-alpha-Methylöstrogene' siehe Seite 282 - Seite 283; Beispiele V,IX,XI,XV ---	1-4
Y	STEROIDS, Bd. 45, Nr. 3-4, 1985 SAN FRANCISCO US, Seiten 325-340, N. UBEROI ET AL 'Structure Activity Relationships of some Unique Estrogens Related to Estradiol Are Predicted by Fit into DNA' siehe Seite 325 - Seite 334 ---	1-4
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 32, Nr. 7, 1989 WASHINGTON US, Seiten 1642-1652, R. PETERS ET AL '17-Desoxy Estrogen Analogues' siehe Seite 1646; Tabelle II ---	1-4
-/--		



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. onales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00877

## C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,            Bd. 56, Nr. 4, 1991 MA US,            Seiten 201-210,            B. BHAVNANI ET AL 'Interaction of Ring-B Unsaturated Estrogens with Estrogen Receptors of Human Endometrium and Rat Uterus'            siehe das ganze Dokument            -----</p>	1-4



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/DE 95/00877

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2133484	01-12-72	FR-A- 2036997 BE-A- 756922	31-12-70 16-03-71
GB-A-1317373	16-05-73	KEINE	
DD-A-114806		KEINE	
DE-A-1949095	24-09-70	AT-A, B 314743 CH-A- 539028 SE-B- 368569	15-03-74 31-08-73 08-07-74
DD-Z-201143		KEINE	
DD-A-207447		KEINE	
GB-A-1398026	18-06-75	KEINE	
FR-A-2429797	25-01-80	BE-A- 877197 DE-A- 2911612 GB-A, B 2027030 JP-A- 55009071 NL-A- 7905020 SE-A- 7905658 SU-A- 1087525 US-A- 4231946	15-10-79 10-01-80 13-02-80 22-01-80 03-01-80 29-12-79 23-04-84 04-11-80
EP-A-0430386	05-06-91	DE-A- 3939893 DE-A- 3939894 DE-A- 4033871 AT-T- 122053 AU-B- 649239 AU-A- 6884191 CA-A- 2069880 WO-A- 9108219 DE-D- 59009011 HU-A- 67420 JP-T- 5503080 CN-A- 1052677	06-06-91 06-06-91 23-04-92 15-05-95 19-05-94 26-06-91 30-05-91 13-06-91 08-06-95 28-04-95 27-05-93 03-07-91
WO-A-9401450	20-01-94	DE-A- 4222316	05-01-94